

氏名(本籍)	はやし 林	こういちろう 貢一郎(岡山県)
学位の種類	博士(体育科学)	
学位記番号	博甲第3244号	
学位授与年月日	平成15年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
審査研究科	体育科学研究科	
学位論文題目	月経周期に伴う卵巣ホルモンの変動と自律神経機能	
主査	筑波大学教授	医学博士 目崎 登
副査	筑波大学教授	医学博士 松田 光生
副査	筑波大学教授	医学博士 野村 武男
副査	筑波大学助教授	博士(医学) 一谷 幸男

論文の内容の要旨

1. 研究背景

エストロゲンに代表される卵巣ホルモンが、さまざまな循環器系機能の正常化や加齢による機能低下の抑制に関与する可能性が示されているが、重要な循環調節機能である自律神経機能への関与についても、動物実験を中心として多くの知見が得られつつある。

自律神経系機能は生体の制御や生体防御において重要な役割を果たし、安静時自律神経系活動あるいは外的刺激に対する応答に卵巣ホルモンが影響する可能性は高い。さまざまな循環器系疾患と強い関連性をもつ自律神経系機能が内因性卵巣ホルモンの変動を受けるのか否かを明らかにし、卵巣ホルモンとの関係について検討することは有意義であると考えられる。また、月経周期に伴う卵巣ホルモンの変動との関連性について検討することは、閉経前の女性における自律神経系の特徴を明らかにすることにもつながり、閉経前の女性を対象とする介入的研究や性差に関する研究を行う際の基礎的資料に成り得ることが期待される。

2. 本研究の目的

若年女性の月経周期の時期の違いによる心臓自律神経系活動の安静レベルおよび種々の刺激に対する反応性の変化、また高強度運動時の交感神経-副腎系の応答の変化について検討し、内因性卵巣ホルモンの変動との関係から考察することを目的とする。

3. 論文の構成と要旨

研究課題1：月経周期の時期と安静時心臓自律神経系活動水準との関連(実験1)

心拍変動解析により心臓自律神経系活動水準を定量的に評価することができる。心筋梗塞や心不全例あるいは一般高齢者においても心拍変動の低下が、致命的な心室性不整脈や突然死の独立したリスクファクターであるとされている。したがって、心拍変動あるいは心臓自律神経系活動水準に及ぼすエストロゲンおよびプロゲステロンといった卵巣ホルモンの影響について明らかにすることは重要なことであると考えられる。

若年女性を被験者として、月経周期の時期をエストラジオールおよびプロゲステロン濃度の特徴に合わせて5つの時期(月経期、卵胞期、排卵期、黄体期前期、黄体期後期)に細分化し、心拍変動パワースペクトル解析を

用いて安静時心臓自律神経系活動水準の変動について縦断的に検討した。その結果、平均RR間隔は卵胞期に高値を示し、排卵期から黄体期前期にかけて低値を示すという明らかな変化を示した。心臓副交感神経系活動水準の指標であるlnHFおよび心臓自律神経系バランスを示すlnLF/HFの月経周期の時期による変化は、統計学的には明らかな変化ではなかったものの、平均RR感覚の変化とはほぼ同期し、心臓自律神経系活動の変化から平均RR感覚の変化を説明することが可能であった。

研究課題2：月経周期の時期と種々の刺激に対する心臓副交感神経系応答との関連（実験2-1～2-3）

自律神経系はさまざまな刺激に対して応答し、生体の恒常性を維持する。その応答性の過度の低下は、生体の恒常性の破綻につながる可能性があるため、刺激に対する自律神経系応答は防衛体力の1つの要素と捉えることができる。研究課題2では、血圧の変化、感覚受容器への刺激、運動負荷といった3つの刺激に対する心臓副交感神経系応答に及ぼす卵巣ホルモンの影響について、月経周期の時期で比較することにより検討した。

実験2-1：月経周期の時期による動脈圧受容器反射感受性の変化と頸動脈伸展性との関連

血圧の変化に対する心臓副交感神経系応答を示す動脈圧受容器反射感受性（自発性動脈圧受容器反射感受性：SBRSで評価）の月経周期の時期による変化、および動脈圧受容器反射感受性を決定する上で重要な要因であると考えられている頸動脈伸展性との関連性について縦断的に検討した。頸動脈伸展性は、排卵期に高値であるという月経周期に依存した変化を示し、その変化は血清エストラジオールおよびプロゲステロン濃度のバランスにより説明することが可能であった。しかし、SBRSは卵胞期に高値を示し、その後低下するという変化を示し、両者の変化は必ずしも同一ではなかった。なお、頸動脈伸展性とSBRSの間には弱いながらも正の相関関係が認められたことから、頸動脈伸展性の変化は心臓副交感神経系のBRSに影響する可能性が示唆された。

実験2-2：月経周期の時期による顔面冷却刺激に対する心臓副交感神経系応答の変化

顔面冷却刺激に対するRR間隔および心臓交感神経系応答を、刺激に対する反応の大きさおよび速さの側面から評価し、それらと月経周期の時期の関係について検討した。顔面冷却刺激は動脈圧受容器反射を介さず、三叉神経求心路から循環中枢および遠心路の機能評価が可能である。RR間隔および心臓副交感神経系応答の大きさ、およびRR感覚の反応の速さには月経周期の時期による変化は認められなかった。しかし、顔面冷却刺激に対する心臓副交感神経系応答の速さは卵胞期に促進され、黄体期前期に遅延するといった月経周期に依存した明らかな変化を示した。この結果は、血清エストラジオールおよびプロゲステロンレベル、あるいはそのバランスが、動脈圧受容器反射を介さない心臓副交感神経系応答を変化させることを示唆している。

実験2-3：月経周期の時期による運動終了後の心拍数減衰過程からみた心臓副交感神経系応答の変化

月経周期の時期による運動負荷に対する心臓副交感神経系回復応答を、運動終了後の心拍数減衰過程における時定数（ T_{30} ）を指標として検討した。 T_{30} は卵胞期と比較して黄体期前期に明らかに遅延していた。この結果は、運動負荷に対する心臓副交感神経系応答が、エストラジオールおよびプロゲステロンといった卵巣ホルモンレベルあるいはそのバランスに影響され、変化する可能性を示している。

研究課題3：月経周期の時期と運動時の呼吸循環器系および交感神経-副腎系応答との関連（実験3）

生体は神経系および内分泌系の多くの機能を用いて、ストレスに耐えうるだけの生体反応を示す。交感神経系は運動時における循環応答の制御において中心的な役割を果たしている。

交感神経系活動を賦活させる1つのストレスとして高強度運動を捉え、月経周期の時期における卵巣ホルモン値の変動が、全身的な運動に対する呼吸循環器系および交感神経-副腎系応答に及ぼす影響について検討した。安静時、最大下運動時および最大運動時における呼吸循環器系の全て指標に月経周期の時期による変化は認められなかった。また、交感神経-副腎系応答（血漿エピネフリンおよびノルエピネフリン濃度）にも月経周期の時期による変化は認められなかった。したがって、若年女性の月経周期にみられる程度の卵巣ホルモン濃度の変化は、漸増負荷運動時のこれらの応答にあまり影響しないものと考えられた。

4. 結論

月経周期に伴う卵巣ホルモンの変動と自律神経機能の関連について検討し、以下の知見を得た。

- 1) 若年女性の月経周期に伴う卵巣ホルモンレベルの変動により、平均RR間隔は卵胞期に高値を、排卵期および黄体期前期に明らかに低値を示し、その変動は心臓副交感神経系活動水準および心臓自律神経系バランスの変動により説明することが可能である。
- 2) 心臓副交感神経系の動脈圧受容器反射感受性は卵胞期に高値を示し、以降排卵期に低下する傾向をし、その規定要因である頸動脈伸展性の月経周期の時期による変化パターンとは必ずしも同様ではないが、頸動脈伸展性の変化は動脈圧受容器反射感受性の変化に影響する可能性がある。顔面冷却刺激時の動脈圧受容器反射を介さない心臓副交感神経系応答は、応答の速さが卵胞期に促進され、黄体期前期に遅延する。また、運動負荷に対する心臓副交感神経系応答も卵胞期に促進され、黄体期前期に遅延する。すなわち、これら3つの刺激（血圧変化、感覚受容器への刺激、運動負荷）に対する心臓副交感神経系応答は、おおむね卵胞期に促進され、黄体期前期に抑制される点で一致する。
- 3) 高強度漸増負荷自転車運転時における呼吸循環器系および交感神経-副腎系応答の月経周期の時期による変化は明らかではない。

これらの知見は、女性の月経周期における自律神経系機能の変化に関して、体育科学あるいは生理学的に新しい知見を加えるものであり、意義のあるものと考えられる。

審査の結果の要旨

本論文は、エストロゲンやプロゲステロンといった卵巣ホルモンと自律神経機能との関連を、月経周期の時期の比較から明らかにしようとするものである。若年女性の月経周期に伴う卵巣ホルモンの変動が心臓自律神経系活動水準に及ぼす影響については明確な結論が得られていないという現状の中で、縦断的に検討して得られた結果は信憑性のあるものと判断することができる。さらに、心臓副交感神経系および交感神経-副腎系の動的な応答と月経周期の時期との関連について、さまざまな方法論を用いてアプローチし、心臓副交感神経系の応答に関しては、いずれの刺激に対しても同様な月経周期による変化を示すことを明らかにした。

これらの結果の機序と意義については、今後詳細な検討が必要であるが、心臓副交感神経系の刺激に対する応答が卵巣ホルモンレベルの違いに影響される可能性を示したことについては、多くの知見を含んでおり、博士論文としての評価に値する。

よって、著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。